

## N-甲基-D-天冬氨酸受体显像剂研究进展

颜成龙 周杏琴 曹国宪

**【摘要】** N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体已成为发展帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、癫痫、亨廷顿舞蹈症等神经变性疾病药物的新靶点。NMDA受体显像剂的研制将为神经变性疾病的早期诊断和治疗提供灵敏的分子探针和特异的诊断方法。多数NMDA受体显像剂因脂溶性和亲和力欠佳而不宜用于临床,有希望成为NMDA受体显像剂的是<sup>123</sup>I-CNS1261。该文综述了近年来关于NMDA受体显像剂的研究进展。

**【关键词】** 受体, N-甲基-D-天冬氨酸; 神经变性疾病; 放射性核素显像

### Advance in studies of the tracer of N-methyl-D-aspartate receptor

YAN Cheng-long<sup>1</sup>, ZHOU Xing-qin<sup>2</sup>, CAO Guo-xian<sup>2</sup>

(1.School of Medicine and Pharmaceutics, Jiangnan University, Jiangsu Wuxi 214122, China; 2.Key Laboratory of Nuclear Medicine, Ministry of Health, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Jiangsu Wuxi 214063, China)

**【Abstract】** N-methyl-D-aspartate receptors have recently been a novel target of drug development related to neurodegenerative diseases such as Parkinson diseases, Alzheimer disease, schizophrenia, epilepsy and Huntingtons disease. NMDA receptor imaging agents can provide a sensitive molecular prob and a powerful diagnostic tool for the early diagnosis and therapy of neurodegenerative diseases. Because of inadequate lipophilicity and affinity, many NMDA receptor imaging agents couldn't be used in clinical. <sup>123</sup>I-N-(1-naphthyl)-N-(3-iodophenyl)-N-methylguanidine (<sup>123</sup>I-CNS1261) has the potential to be a NMDA receptor imaging agent. Basing on the researches which has accomplished in the abroad at present, this review concluded the progresses of the tracer of NMDA receptor.

**【Key words】** Receptors, N-methyl-D-aspartate; Neurodegenerative diseases; Radionuclide imaging

随着经济的快速发展和竞争的日益加剧,严重影响着人类的健康和社会发展的神经系统精神性疾病在社会总负担中的排名已居首位。神经系统的许多疾病与受体数目和亲和力改变有关,受体研究是了解生物活性物质作用原理的必经之路之一。核医学脑受体显像是借助PET或SPECT等显像仪器,利用受体-配体特异结合性,采用放射性分子探针,进行脑受体分子活体体层显像,获得人脑受体的分布、数目和功能(亲和力)等方面的信息,观察到脑内微量受体的存在及其变化,从分子水平上展现脑的生理、病理状态,对一些

与受体有关的疾病作出诊断,并用于观察精神和神经性疾病、指导合理用药以及疗效评价和预后判断等具有重要的理论和实用价值。核医学脑受体显像有着其他研究手段无可替代的优势,是当今的热门研究和攻关课题之一。目前脑受体显像主要涉及多巴胺受体、5-羟色胺受体、阿片受体、乙酰胆碱受体等,研究比较成功的是中枢神经系统多巴胺转运蛋白受体显像剂<sup>99m</sup>Tc-2β-[N,N'-双(2-巯乙基)亚乙基二胺基]甲基,3β-(4-氯苯基)托烷,而有关N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体显像剂的研究报道较少。现对NMDA受体及其相关研究进展作一综述。

### 1 NMDA受体结构特性

谷氨酸是中枢神经系统中介导快速突触反应的重要神经递质<sup>[1]</sup>,也是脑内含量最高的氨基酸,它通过其受体在神经元的存活、树突及轴突结构的发

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.01.009

基金项目: 国家自然科学基金(30770602); 江苏省卫生厅重大科研项目(K200512)

作者单位: 1. 214122 无锡, 江南大学医学院生物制药系(颜成龙); 2. 214063 无锡, 卫生部核医学重点实验室, 江苏省原子医学研究所科研部(周杏琴, 曹国宪)

通信作者: 曹国宪 (E-mail: jswxcgx@126.com)

育、突触可塑性的维持、神经元回路的形成及学习、记忆过程中发挥重要作用。谷氨酸受体分为离子型和代谢型受体两类,其中离子型受体有4种: $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸、海人藻酸受体、L-2-氨基-4-磷酸丁酸受体和NMDA受体。NMDA受体是一个离子通道耦联的大分子复合体,至少存在7种亚型,即NR1、NR2A、NR2B、NR2C、NR2D、NR3A和NR3B,编码这些亚单位的基因属3个家族,分别为NR1、NR2和NR3<sup>[2]</sup>。其中, NR1是功能亚基; NR2是调节亚基,并且在各种突触信号转导以及蛋白-蛋白相互作用和神经系统疾病中起着重要作用; NR3则主要在发育的中枢神经系统中表达,似乎不形成谷氨酸激活通道<sup>[3]</sup>。典型的由NR1和NR2B亚单位组成的异聚体NR1-NR2B,对Ca<sup>2+</sup>有高通透性,可被Mg<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>和非竞争性拮抗剂5-甲基-10,11-二氢-5H-二苯丙[a,b]环庚烯-5,10-亚胺(MK-801)阻断,而被谷氨酸和甘氨酸共同激活。NMDA受体还具有一种独特的门控方式:既受配基门控,又受电压门控,其电压依赖性是由离子通道内部的Mg<sup>2+</sup>阻滞作用决定的;NMDA受体激动时,其耦联的阳离子通道开放,除Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>通过外,还允许Ca<sup>2+</sup>通过。

NMDA受体广泛分布于中枢神经系统,前脑较为集中,而以海马CA1区中及皮质最多,它广泛参与机体的生理和病理活动。NMDA受体具有谷氨酸、甘氨酸、多胺类、通道阻断剂、Mg<sup>2+</sup>、H<sup>+</sup>、Zn<sup>2+</sup>等多种配体的结合位点<sup>[4]</sup>,这也为寻找与NMDA受体结合的显像剂增加了可行性。

## 2 与NMDA受体相关的神经退行性疾病

高钙电导是NMDA受体的特点之一,也是NMDA受体与谷氨酸兴奋性神经毒性、触发突触长时程增强(long-term potentiation, LTP)效应<sup>[5]</sup>、学习和记忆形成机制密切相关的原因,NMDA受体是神经元突触可塑性及大脑皮质和海马神经元LTP的主要调控者,而LTP的损害与一些神经退行性病变的发生密切相关。近年的研究表明,NMDA受体,特别是NMDA受体的NR2B亚单位,它们与一些神经退行性疾病如帕金森病<sup>[6]</sup>、阿尔茨海默病<sup>[7-9]</sup>、精神分裂症<sup>[9]</sup>、癫痫<sup>[10]</sup>、亨廷顿舞蹈病<sup>[11]</sup>、脑缺血/卒中<sup>[12]</sup>、疼痛<sup>[13]</sup>和药物依赖<sup>[14]</sup>等的发生有密切关系。

## 3 不同结构类型的NMDA受体显像剂

NMDA受体多结合位点的特殊结构及其与神经系统疾病的关系,引起了脑神经科学家的兴趣。国外学者做了很多有关NMDA受体及其显像剂的研究,国内相关研究的报道则较少。

### 3.1 MK-801类衍生物

MK-801是一种NMDA受体的阻断剂,通过对其结构改造、用不同放射性核素标记,可设计不同的NMDA受体配基,如<sup>18</sup>F-MK-801、<sup>125</sup>I-MK-801、<sup>123</sup>I-MK-801、<sup>11</sup>C-MK-801、<sup>3</sup>H-MK-801,这是一类较早用于NMDA受体显像研究的化合物。

<sup>18</sup>F-MK-801对NMDA受体有很好的亲和力和脂溶性(logP=2.1±0.1),但后来的PET结果发现其体内结合的特异性低,故<sup>18</sup>F-MK-801的应用受到限制。<sup>125</sup>I-MK-801与NMDA受体在体外具有特异性结合。Owens等<sup>[15]</sup>用<sup>125</sup>I-MK-801对人体进行试验,SPECT发现在患有脑溢血的患者和正常人之间的受体显像数据没有明显的不同,其高脂溶性所导致的高非特异性结合使<sup>125</sup>I-MK-801难以成为NMDA受体显像剂。

体内外实验发现,<sup>3</sup>H-MK-801对NMDA受体具有高度的亲和力,用Zn<sup>2+</sup>或苯己哌啶等NMDA受体拮抗剂阻断后,<sup>3</sup>H-MK-801结合量减少,甘氨酸能增加其结合量。对<sup>3</sup>H-MK-801的进一步应用一直在研究之中,Elfverson等<sup>[16]</sup>用<sup>3</sup>H-MK-801进行实验发现,神经甾体能够影响NMDA受体离子通道的改变。

体外实验表明,<sup>11</sup>C-MK-801与NMDA受体具有很高的亲和性,这种亲和性随着谷氨酸和甘氨酸的增加而增加;放射自显影显示,<sup>11</sup>C-MK-801的分布与NMDA受体的分布一致,但是其结合的特异性较低<sup>[17-18]</sup>。

### 3.2 哌啶类衍生物

哌啶类是NMDA受体的一类非竞争性拮抗剂,作用于NMDA受体NR2B亚单位的内部通道多胺位点。艾芬地尔(ifenprodil)是NMDA受体NR2B亚单位的选择性哌啶类拮抗剂,自报道以来已在其结构基础上研究了许多相似结构的衍生物,(1S,2S)-1-(4-羟甲基)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶基)-1-丙醇(CP-101606)和[R-(R\*,S\*)]- $\alpha$ -4-羟苯基)- $\beta$ -甲基-4-(苯甲基)-1-哌啶醇(RO-256981)是其中典型的代

表, Hamill 等<sup>[19]</sup> 用 <sup>14</sup>C 标记了这两个化合物, 体外实验显示它们对 NMDA 受体具有很高的亲和力和选择性, 体内试验也在进一步研究之中, 其中 CP-101606 有希望成为 NMDA 受体显像剂, 辉瑞公司研发的 NMDA 受体 NR2B 亚单位选择性拮抗剂 CP-101606 已进入 II 期临床阶段。

### 3.3 金刚烷胺 (adamantane) 类衍生物

美金刚胺 (memantine) 是金刚烷胺类衍生物, 它是一类具有中等亲和力的 NMDA 受体拮抗剂, Samnick 等<sup>[20]</sup> 和 Ametamey 等<sup>[21]</sup> 对美金刚胺用 <sup>18</sup>F 标记后得到配基 1-氨基-3-<sup>18</sup>F-甲基-5-甲基-金刚烷胺 (1-amino-3-<sup>18</sup>F-fluoromethyl-5-methyl-adamantane, <sup>18</sup>F-MEM), 体外实验结果表明, <sup>18</sup>F-MEM 能够与 NMDA 受体选择性结合; 小鼠体内分布研究表明, <sup>18</sup>F-MEM 在血液中代谢较快, 在肾脏和肺部相对摄取较高, 并且脑部的摄取量随脑/血比率增大而增加; 猕猴初步 PET 研究表明, <sup>18</sup>F-MEM 在体内有很好的摄取, 在 NMDA 受体丰富的脑部滞留较长, 用美金刚胺和 MK-801 阻断, 显示 <sup>18</sup>F-MEM 的摄取减少; 用氟哌醇 (一种多巴胺 D<sub>2</sub> 受体和  $\sigma$  受体拮抗剂) 阻断显示 <sup>18</sup>F-MEM 摄取部位也减少, 表明 <sup>18</sup>F-MEM 也能与  $\sigma$  受体结合。对 5 位健康的志愿者进行 PET 研究表明, <sup>18</sup>F-美金刚胺为非特异性结合, 不适合作 NMDA 受体 PET 显像剂<sup>[22]</sup>。近年来在美金刚胺的结构基础上又有新的化合物合成出来, 其体内、体外实验也在研究中<sup>[23]</sup>。

### 3.4 胍类衍生物

N, N'-二甲苯胍是  $\sigma$  受体有效结合物, 对其结构进行改造后可合成出一系列能与 NMDA 受体结合的胍类衍生物, 在这些化合物中有些具有适当的脂溶性和与 NMDA 受体的高亲和力, 如 N-(2-氯-5-甲基硫基苯基)-N'-(3-甲基硫基苯基)-N'-甲基胍 [N-(2-chloro-5-methylthiophenyl)-N'-(3-methylthiophenyl)-N'-methylguanidine, CNS5161]、N-(2-氯-5-硫代甲烯基)-N'-(3-甲氧基苯基)-N'-甲基胍 [N-(2-chloro-5-thiomethylenyl)-N'-(3-methoxy-phenyl)-N'-methylguanidine, GMOM]、N-(1-萘基)-N'-(3-碘苯基)-N'-甲基胍 [N-(1-naphthyl)-N'-(3-iodophenyl)-N'-methylguanidine, CNS1261] 等, 与第一代的显像剂 <sup>125</sup>I-MK-801 相比, 它们具有较强的亲和力和较高的特异性, 核素标记后适合作为 NMDA 受体显像剂用于研究。

<sup>125</sup>I-CNS1261 是较早被认为适合作为 NMDA 受体配基的化合物, 也是研究比较多的一种化合物。Bressan 等<sup>[24]</sup> 对用抗精神病药治疗的精神分裂症患者、氯氮平治疗的精神分裂病患者和健康正常志愿者三组行 <sup>125</sup>I-CNS1261 SPECT 发现, 与其他二组相比, 用氯氮平治疗的精神分裂病患者对 <sup>125</sup>I-CNS1261 摄取明显减少, 从而支持了谷氨酸受体与精神性疾病有密切关系的观点, 并为今后研发谷氨酸能系统的新抗精神分裂症药物提供理论依据。Stone 等<sup>[25]</sup> 对 10 位健康志愿者进行试验, 其中 9 人用氯氮酮阻断 NMDA 受体后行 <sup>125</sup>I-CNS1261 SPECT, 结果表明 NMDA 受体阻断后脑部各个部位的 <sup>125</sup>I-CNS1261 摄取量明显下降, 证实了 <sup>125</sup>I-CNS1261 与 NMDA 受体有特异性结合。在服用氯氮酮导致精神样不良反应与谷氨酸受体关系的研究中, 也证实了 <sup>125</sup>I-CNS1261 与 NMDA 受体的结合特异性<sup>[26]</sup>。<sup>125</sup>I-CNS1261 的临床应用还在研究之中, 也是目前研究的最有可能成为 NMDA 受体显像剂的一种化合物。

CNS5161 能特异性结合于 NMDA 受体苯环己啶位点, 具有很高的亲和力 [ $K_i = (1.87 \pm 0.25)$  nmol]。Zhao 等<sup>[27]</sup> 合成了放化纯达 96% 的 <sup>14</sup>C-CNS5161, 并证明其在体外具有高的亲和力和特异性。目前尚未见其在体内试验的相关报道。

Waterhouse 等<sup>[28]</sup> 合成了放化纯达 95% 的 <sup>14</sup>C-GMOM, 体外实验证明其与 NMDA 受体有高的亲和力和脂溶性 [ $K_i = (5.2 \pm 0.3)$  nmol,  $\log P = 2.34$ ], 但体内动物实验发现 MK-801 没有改变 <sup>14</sup>C-GMOM 在猕猴脑部的生物学分布, 结合特异性不高, 不适合作 NMDA 受体显像剂。

### 3.5 甘氨酸位点结合的化合物

较早发现, NMDA 受体甘氨酸位点拮抗剂是犬尿喹啉酸类衍生物。在犬尿喹啉酸化学结构的基础上, Piel 等<sup>[29]</sup> 设计合成了一种新化合物并用 <sup>18</sup>F 标记, 体外实验发现它对甘氨酸位点有高的亲和力 ( $K_i = 12$  nmol) 和适中的脂溶性 ( $\log P = 1.3$ ), 但动物体内生物学分布研究发现其在脑部的摄取很低, 故不适合作为 NMDA 受体显像剂。

7-氯-4-羟基-3-[3-(4-甲氧基苯基)苯基]-2(1H)-喹诺酮 (7-chloro-4-hydroxy-3-[3-(4-methoxybenzyl)phenyl]-2(1H)-quinolone, L-703 717) 是一种特异性结合于甘氨酸位点的 NMDA 受体拮抗剂,

Haradahira 等<sup>[30]</sup>报道, <sup>11</sup>C-L-703 717 在体内主要聚积于啮齿类动物的小脑部位, 而体外实验却没有这种特异性; 同时他们又在 L-703 717 结构的基础上设计了一系列化合物并进行核素标记, 4-乙酰氧基-7-氯-3-[3-(4-<sup>11</sup>C-甲氧苯基) 苯基]-2(1H)-喹诺酮 [(4-acetoxy-7-chloro-3-[3-(4-<sup>11</sup>C-methoxybenzyl) phenyl]-2(1H)-quinolone, <sup>11</sup>C-AcL703)、4-羟基-3-(3-<sup>11</sup>C-甲氧苯基)-2(1H)-喹诺酮 [4-hydroxy-3-(3-<sup>11</sup>C-methoxyphenyl)-2(1H)-quinolone, <sup>11</sup>C-4HQ]、5-乙基-4-羟基-3-(3-<sup>11</sup>C-甲氧苯基)-2(1H)-喹诺酮 [5-ethyl-4-hydroxy-3-(3-<sup>11</sup>C-methoxyphenyl)-2(1H)-quinolone, 5Et-<sup>11</sup>C-4HQ], 作为 NMDA 受体的甘氨酸位点的拮抗剂, 体内试验发现它们具有很高的亲和力, 易透过血脑屏障。最近 Matsumoto 等<sup>[31-32]</sup>用 <sup>11</sup>C-AcL703 对 6 位健康男性志愿者行 PET 发现, <sup>11</sup>C-AcL703 在小脑皮层分布最多, 在白质中分布最少; 尽管 <sup>11</sup>C-AcL703 在脑部的摄取比较低, 但其在脑部的分布区域与之前对啮齿类动物实验结果是一致的, 从而显示 <sup>11</sup>C-AcL703 有可能成为 NMDA 受体的 PET 显像剂; 他们还发现, <sup>11</sup>C-4HQ 和 5Et-<sup>11</sup>C-4HQ 之间虽然化学结构十分相近, 但其在脑部的分布却有很大的不同, 从而揭示了不同化合物在脑部结合的敏感部位不同。

<sup>11</sup>C-3-[2-[(3-甲氧苯胺基) 羰基] 乙烯基]-4, 6-二氯吲哚-2-羧酸 [<sup>11</sup>C-3-[2-[(3-methoxyphenylamino) carbonyl] ethenyl]-4, 6-dichloroindole-2-carboxylic acid, <sup>11</sup>C-3MPICA] 也是一种 NMDA 受体甘氨酸位点结合配基, 体外研究显示有较好的亲和力, 但体内分布研究发现 <sup>11</sup>C-3MPICA 透过血脑屏障进入脑部的量太低, 故 <sup>11</sup>C-3MPICA 也不能作为 NMDA 受体 PET 显像剂<sup>[33]</sup>。

### 3.6 其他

除上面介绍的研究较多的 NMDA 受体显像剂外, 还有一些化合物也在研究之中, 比如苯并吡喃类、苯甲胺类、苯烷基胺类、苯噁唑等衍生物, 都进行了相关的基础研究, 但能否作为良好的 NMDA 受体显像剂, 还需作进一步研究。

## 4 结语

自从 NMDA 受体的结构被揭示以来, 关于 NMDA 受体与神经性疾病的关系以及 NMDA 受体显像剂的研究越来越受到关注。在这些被研究的化

合物中, 很多在体外实验中都显示了极好的亲和力和脂溶性, 但在体内实验阶段却由于亲和力不足而缺乏与 NMDA 受体的结合特异性, 或者由于脂溶性太低而使透过血脑屏障的量不足, 这两个原因限制了它们成为 NMDA 受体显像剂的可能。因此, 今后对于 NMDA 受体显像剂的研究, 应该通过结构改造, 以增加脂溶性和亲和力, 使其既能有效到达脑部有足够量的吸收, 又能与 NMDA 受体特异性结合, 从而研制出有效的 NMDA 受体显像剂, 对神经系统精神性疾病的发病机理及其早期诊断研究将会起到重大的推动作用。

## 参 考 文 献

- [1] Watkins JC, Jane DE. The glutamate story. Br J Pharmacol, 2006, 147(Suppl 1): S100-S108.
- [2] 林奕斌, 赵同军, 展永. N-甲基-D-天冬氨酸受体的分子结构与生理功能. 生物学杂志, 2007, 24(1): 1-4.
- [3] Bendel O, Meijer B, Hurd Y, et al. Cloning and expression of the human NMDA receptor subunit NR3B in the adult human hippocampus. Neurosci Lett, 2005, 377(1): 31-36.
- [4] Waxham WN. Neurotransmitter receptors // Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, et al. Fundamental neuroscience. London: Academic press, 1999: 251.
- [5] Yang Y, Wang XB, Frerking M, et al. Spine expansion and stabilization associated with long-term potentiation. J Neurosci, 2008, 28(22): 5740-5751.
- [6] Weasel RH, Ahmed SM, Menniti FS, et al. NR2B selective NMDA receptor antagonist CP-101, 606 prevents levodopa-induced motor response alterations in hemi-parkinsonian rats. Neuropharmacology, 2004, 47(2): 184-194.
- [7] Lipton SA. The molecular basis of memantine action in Alzheimer's disease and other neurologic disorders: low-affinity, uncompetitive antagonism. Curr Alzheimer Res, 2005, 2(2): 155-165.
- [8] Loftis JM, Janowsky A. The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. Pharmacol Ther, 2003, 97(1): 55-85.
- [9] Hahn CG, Wang HY, Cho DS, et al. Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. Nat Med, 2006, 12(7): 824-828.
- [10] Narita M, Aoki T, Suzuki T. Molecular evidence for the involvement of NR2B subunit containing N-methyl-D-aspartate receptors in the development of morphine-induced place preference. Neuroscience, 2000, 101(3): 601-606.
- [11] Yukewicz L, Weaver J, Bullock MR, et al. The effect of the selective NMDA receptor antagonist traxoprodil in the treatment of traumatic brain injury. J Neurotrauma, 2005, 22(12): 1428-1443.

- [12] Wang CX, Shuaib A. NMDA/NR2B selective antagonists in the treatment of ischemic brain injury. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2005, 4(2): 143-151.
- [13] Guo W, Wei F, Zou S, et al. Group I metabotropic glutamate receptor NMDA receptor coupling and signaling cascade mediate spinal dorsal horn NMDA receptor 2B tyrosine phosphorylation associated with inflammatory hyperalgesia. *J Neurosci*, 2004, 24(41): 9161-9173.
- [14] Bajo M, Crawford EF, Roberto M, et al. Chronic morphine treatment alters expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in the extended amygdala. *J Neurosci Res*, 2006, 83(4): 532-537.
- [15] Owens J, Wyper DJ, Patterson J, et al. First SPET images of glutamate(NMDA) receptor activation in vivo in cerebral ischaemia. *Nucl Med Commun*, 1997, 18(2): 149-158.
- [16] Elfverson M, Linde AM, Le Grevès P, et al. Neurosteroids allosterically modulate the ion pore of the NMDA receptor consisting of NR1/NR2B but not NR1/NR2A. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 327(2): 305-308.
- [17] Kiesewetter DO, Finn RD, Rice KC, et al. Synthesis of <sup>14</sup>C-labeled (+)-5-methyl-10, 11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5, 10-imine [(+)-<sup>14</sup>C]MK801. *Int J Rad Appl Instrum [A]*, 1990, 41(2): 139-142.
- [18] Andersson Y, Tyrefors N, Sihver S, et al. Synthesis of a C-11-labelled derivative of the NMDA receptor antagonist MK-801[J/OL]. *J Lab Compd Radiopharm*, 1998, 41(6): 567-576. [2008-07-27] <http://www3.interscience.wiley.com/journal/3288/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>
- [19] Hamill TG, McCauley JA, Burns HD. The synthesis of a benzamidine-containing NR2B selective NMDA receptor ligand labelled with tritium or fluorine-18 [J/OL]. *J Label Compd Radiopharm*, 2004, 48(1): 1-10 [2008-07-27]. <http://www3.interscience.wiley.com/journal/109801464/abstract>
- [20] Samnick S, Ametamey SM, Leenders KL, et al. Electrophysiological study, biodistribution in mice, and preliminary PET evaluation in a rhesus monkey of 1-amino-3-[<sup>18</sup>F]fluoromethyl-5-methyladamantane (<sup>18</sup>F-MEM): a potential radioligand for mapping the NMDA-receptor complex. *Nucl Med Biol*, 1998, 25(4): 323-330.
- [21] Ametamey SM, Samnick S, Leenders KL, et al. Fluorine-18 radiolabelling, biodistribution studies and preliminary PET evaluation of a new memantine derivative for imaging the NMDA receptor. *J Recept Signal Transduct Res*, 1999, 19(1-4): 129-141.
- [22] Ametamey SM, Bruehlmeier M, Kneifel S, et al. PET studies of <sup>18</sup>F-memantine in healthy volunteers. *Nucl Med Biol*, 2002, 29(2): 227-231.
- [23] 张建康,周杏琴,钦晓峰,等.放射性<sup>99m</sup>Tc标记的NMDA受体配基 N,S<sub>2</sub>-Memantine的合成. *化学试剂*, 2008, 30(11): 842-844.
- [24] Bressan RA, Erlandsson K, Stone JM, et al. Impact of schizophrenia and chronic antipsychotic treatment on [<sup>125</sup>I]CNS-1261 binding to N-methyl-D-aspartate receptors in vivo. *Biol Psychiatry*, 2005, 58(1): 41-46.
- [25] Stone JM, Erlandsson K, Arstad E, et al. Ketamine displaces the novel NMDA receptor SPET probe [<sup>125</sup>I]CNS-1261 in humans in vivo. *Nucl Med Biol*, 2006, 33(2): 239-243.
- [26] Stone JM, Erlandsson K, Arstad E, et al. Relationship between ketamine-induced psychotic symptoms and NMDA receptor occupancy: a [<sup>125</sup>I]CNS-1261 SPET study. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, 197(3): 401-408.
- [27] Zhao YJ, Robins E, Turton D, et al. Synthesis and characterization of N-(2-chloro-5-methylthiophenyl)-N'-(3-methylthiophenyl)-N'-[<sup>11</sup>C]methylguanidine [<sup>11</sup>C]CNS 5161, a candidate PET tracer for functional imaging of NMDA receptors [J/OL]. *J Label Compd Radiopharm*, 2005, 49(2): 163-170 [2008-07-27]. <http://www3.interscience.wiley.com/journal/112221821/abstract>.
- [28] Waterhouse RN, Slifstein M, Dumont F, et al. In vivo evaluation of [<sup>11</sup>C]N-(2-chloro-5-thiomethylphenyl)-N'-(3-methoxy-phenyl)-N'-methylguanidine ([<sup>11</sup>C]CMOM) as a potential PET radiotracer for the PCP/NMDA receptor. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(7): 939-948.
- [29] Piel M, Schirmacher R, Höhnemann S, et al. Synthesis and evaluation of 5,7-dichloro-4-(3-(4-(4-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-piperazin-1-yl)-phenyl)-ureido)-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid as a potential NMDA ligand to study glutamatergic neurotransmission in vivo [J/OL]. *J Label Compd Radiopharm*, 2003, 46(7): 645-659 [2008-07-27]. <http://www3.interscience.wiley.com/journal/104526194/abstract>
- [30] Haradahira T, Okauchi T, Maeda J, et al. Effects of endogenous agonists, glycine and D-serine, on in vivo specific binding of [<sup>14</sup>C]L-703, 717, a PET radioligand for the glycine-binding site of NMDA receptors. *Synapse*, 2003, 50(2): 130-136.
- [31] Matsumoto R, Haradahira T, Ito H, et al. Measurement of glycine binding site of N-methyl-D-aspartate receptors in living human brain using 4-acetoxy derivative of L-703, 717, 4-acetoxy-7-chloro-3-[3-(4-[<sup>14</sup>C] methoxybenzyl) phenyl]-2 (1H)-quinolone (AcL703) with positron emission tomography. *Synapse*, 2007, 61(10): 795-800.
- [32] Fuchiqami T, Haradahira T, Fujimoto N, et al. Difference in brain distributions of carbon 11-labeled 4-hydroxy-2 (1H)-quinolones as PET radioligands for the glycine-binding site of the NMDA ion channel. *Nucl Med Biol*, 2008, 35(2): 203-212.
- [33] Waterhouse RN, Sultana A, Laruelle M. In vivo evaluation of [<sup>11</sup>C]-3-[2-[(3-methoxyphenylamino) carbonyl]ethenyl]-4, 6-dichloroindole-2-carboxylic acid ([<sup>11</sup>C]3MPICA) as a PET radiotracer for the glycine site of the NMDA ion channel. *Nucl Med Biol*, 2002, 29(8): 791-794.

(收稿日期: 2008-08-17)